

«به نام خدا»

مرور نظام مند و فراتحلیل

ارائه دهنده: فرزاد ابراهیم زاده

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

تعریف و مزایای مرور ساختار یافته

مرور نظام مند عبارت است از مرور منابع مرتبط با هدف پژوهش به طوری که شواهد معتبر و با کیفیت بالا را شناسایی، ارزیابی، انتخاب و به نحو مناسب ترکیب نماید.

مزایا

- ❖ حداقل نمودن سوگیری
- ❖ کاهش خطاهای تصادفی
- ❖ افزایش روایی و پایایی مطالعه

تعریف و مزایای فراتحلیل

فراتحلیل عبارت از به کارگیری روش های آماری خاص برای خلاصه کردن نتایج مطالعات مستقل برای یافتن دقیق ترین شکل ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی است .

مزایا

مطالعات فراتحلیل کمک می کنند تا جمع بندی اطلاعات منابع مختلف و خلاصه کردن آن ها به صورت عینی (Objective) صورت پذیرد و نظرات شخصی تاثیر خاصی در این فرآیند نداشته باشد.

مراحل انجام فراتحلیل

۱. تعریف دقیق موضوع و سوال پژوهش
 ۲. جستجو و انتخاب اولیه مقالات
 ۳. بررسی اعتبار علمی مقالات و منابع
 ۴. استخراج اطلاعات
 ۵. تحلیل آماری و آرایه آن
 ۶. بحث و تفسیر
-

۱. تعریف دقیق موضوع و سوال پژوهش

در گام اول انجام یک مرور نظام مند و فراتحلیل، محقق باید حیطه های مختلفی که سوال پژوهش قصد دارد به آنها بپردازد به طور دقیق مشخص نماید. این حیطه ها عبارتند از:

- ❖ جامعه مورد مطالعه
- ❖ متغیر مستقل مورد مطالعه (مداخله یا مواجهه)
- ❖ متغیر وابسته
- ❖ نوع مطالعه انتخابی
- ❖ بعد زمانی مورد نظر

۲. جستجو و انتخاب اولیه مقالات

در این مرحله باید منابع الکترونیکی مختلف مورد بررسی قرار گیرد و صرفاً اکتفا به یک منبع مانند مدلاین می تواند منجر به خطاهای زیر شود:

- ❖ جستجوی سریع مدلاین تنها ۳۰ تا ۸۰ درصد کارآزمایی های بالینی مرتبط را شناسایی می کند.
 - ❖ سو گیری انتشار (Publication Bias)
 - ❖ سو گیری زبان (Language Bias)
-

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۱. حساسیت و ویژگی جستجو

حساسیت یک جستجو بیان کننده آن است که چه نسبتی از مقالات مرتبط کشف و گزینش شده اند. توصیه می شود برای بالا بردن حساسیت چندین بانک اطلاعات با کلید واژگان نسبتا عام با زبانهای مختلف به طور همزمان بررسی شوند.

ویژگی یک جستجو بیان کننده آن است که تا چه میزان مقالات غیر مرتبط گزینش نشده اند.

حساسیت و ویژگی با هم رابطه ی معکوس دارند، یعنی با گسترش جستجو میزان حساسیت افزایش می یابد اما ویژگی به دلیل بیشتر شدن مقالات غیرمرتبط کاهش خواهد یافت.

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۲. بانک های اطلاعاتی الکترونیک (۱)

1. Medline
2. Embase
3. Australian Medical Index
4. Chinese Information Literature Database
5. Japan Information of Science and Technology File on Science
6. Latin American Caribbean Health Science Literature (LILACS)
7. Cumulative Index of Nursing and Allied Health (CINAHL)
8. AIDSLINE
9. CAB Health
10.

۱۱. سایت ککران بانک اختصاصی برای کارآزمایی های بالینی به نام CENTRAL تشکیل داده است.

<http://www.thecochranelibrary.com>

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۲. بانک های اطلاعاتی الکترونیک (۲)

۱. Medline: ایندکس مدیکوس توسط کتابخانه ی ملی پزشکی آمریکا تهیه می شود و فرم الکترونیکی آن مدلاین است. این کتابخانه اخیرا بانک اطلاعاتی جدیدی به نام NLM Gateway (<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>) راه اندازی کرده است که در آن می توان به طور همزمان در ده ها بانک اطلاعاتی از جمله Pubmed جستجو نمود. این بانک بیشتر منابع آمریکایی را تحت پوشش دارد.

۲. Embase فرم الکترونیکی سایت پزشکی است که توسط Elsevier تهیه می شود. Embase (<http://www.embase.com>) مجلات اروپایی را بیش از مدلاین پوشش می دهد و هم پوشانی آن با مدلاین به طور متوسط ۳۴% گزارش شده است.

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۳. بانک های اطلاعاتی غیر الکترونیک

- ❖ منابعی هستند که در جستجوهای الکترونیک یافت نمی شوند از جمله می توان به خلاصه مقالات سمینارها و کنفرانس ها اشاره نمود.
- ❖ تحقیقات نشان داده اند که در حدود نیمی از خلاصه های رایج شده در کنفرانس ها هرگز به مقاله تبدیل نمی شوند.
- ❖ برای اطلاع بیشتر به آدرس زیر در سایت ککران مراجعه شود:

<http://us.cochrane.org/resources-handsearchers>

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۴. بانک های اطلاعاتی کاغذی

❖ بانک های اطلاعاتی کاغذی عموماً شامل منابعی هستند که قبل از ایجاد بانک های الکترونیک منتشر شده اند. به عنوان مثال ممکن است یک ژورنال از سال ۱۹۹۵ به صورت آنلاین در دسترس باشد. تنها راه دسترسی به مقالات منتشر شده تا سال ۱۹۹۵ این ژورنال می تواند منابع کاغذی موجود در کتابخانه ها باشد.

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۵. شناسایی منابع چاپ نشده (GREY LITERATURE)

- ❖ از آن جایی که هیچ روش تعریف شده ای برای تعیین استراتژی جستجو در این حالت وجود ندارد این بخش سخت ترین نوع جستجو است.
- ❖ یکی از روش های پیشنهادی مکاتبه با افراد سرشناس و متبحر در حیطه ی مورد تحقیق است. فهرست این افراد را می توان از بین نویسندگان مقالات مرتبط استخراج نمود.
- ❖ در حال حاضر، بانک های اطلاعاتی طراحی شده اند که در آنها مشخصات کارآزمایی های بالینی در حال انجام ثبت می شود. از جمله

www.controlled-trial.com

www.trialCentral.org

www.clinicalTrial.gov

- ❖ سایت های شرکت های بزرگ دارویی نیز می توانند منابع دیگری برای جستجو باشند.

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۶. تدوین استراتژی جستجو (۱)

برای جستجو استراتژی کلی وجود ندارد ولی برای بالا بردن میزان حساسیت جستجو می توان از راهکار سه بخشی زیر بهره گرفت:

- ❖ بخش اول: نام بیماری
- ❖ بخش دوم: عبارت مورد نظر برای متغیر مستقل
- ❖ بخش سوم: نوع مطالعه

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۶. تدوین استراتژی جستجو (۲)

❖ سه بخش فوق با ترکیب and به یکدیگر متصل می شوند. بدیهی است اگر چند نام رایج برای یک بیماری یا یک متغیر مستقل وجود داشته باشد، این نام ها را می توان با ترکیب or به یکدیگر متصل نمود.

❖ هنگام تدوین استراتژی جستجو ممکن است عبارات محدود کننده دیگری نظیر جامعه هدف، سال یا زبان مقاله در نظر گرفته شود.

❖ برای بالا بردن پایایی توصیه می شود که دو یا چند تیم جستجو گر به طور مستقل منابع را جستجو نمایند.

۲-۱. نکات مهم در جستجوی مقالات

۲-۱-۷. سوگیری انتشار

اصطلاح سوگیری انتشار به طور معمول نشان دهنده بیشتر نوشته شدن، ارسال و همچنین شانس چاپ مقالات با نتایج معنادار آماری است.

برای مقابله با سوگیری انتشار سه راه حل وجود دارد.

❖ نادیده گرفتن سوگیری انتشار

❖ تلاش برای یافتن اطلاعات منتشر نشده

❖ استفاده از روش های آماری برای شناسایی احتمال سوگیری انتشار و کاهش اثر آن

۳. سنجش کیفیت مطالعات

اطلاعات استخراج شده از مقالات به دو دسته قابل تقسیم است:

- ❖ اطلاعاتی که برای ارزیابی کیفیت مطالعات به کار می روند.
- ❖ اطلاعاتی که مستقیماً در راستای سوالات پژوهش بوده و معمولاً میزان تاثیر عامل مورد مطالعه را نشان می دهند. در این راستا باید اطلاعاتی با بالاترین **روایی** و **پایایی** استخراج شوند.

۳-۱. روایی (اعتبار)

روایی عبارت است از این که نتایج حاصل از مطالعات تا چه حد ممکن است به دلیل ایرادهای متدولوژیک مطالعات انتخاب شده و یا شیوه اجرایی آنها به واقعیت نزدیک باشد.

به طور کلی راهکارهای زیر برای بالا بردن روایی مطالعه فراتحلیل پیشنهاد می شود:

۱. کور بودن افراد استخراج کننده اطلاعات نسبت به نام نویسندگان و مجله منتشر کننده مقاله

۲. متفاوت بودن افراد ارزیابی کننده کیفیت متولوژی مقالات با افراد استخراج کننده اطلاعات

۳-۲. روایی

۳-۱-۱. منابع اصلی خطا در متدولوژی مقالات

۱. سوگیری در گزینش نمونه ها (Selection Bias): به عنوان مثال عدم تصادفی سازی مناسب برای تخصیص بیماران به گروه های درمانی مورد مطالعه (راهکار مقابله: تصادفی سازی دقیق)
۲. سوگیری در نحوه مراقبت از نمونه ها در گروه های مورد مطالعه (Performance Bias): (راهکار مقابله: کور بودن محقق نسبت به مداخلات)
۳. سوگیری در ریزش نمونه ها (Attrition Bias): به عنوان مثال تفاوت قابل ملاحظه در خارج شدن نمونه های گروه های مختلف از مطالعه
۴. سوگیری در تشخیص نتیجه (Detection Bias): همان سوگیری در ثبت متغیر وابسته یا پیامد مورد نظر است (راهکار مقابله: کور بودن محقق نسبت به مداخلات)

۳-۲. پایایی (اعتماد)

پایایی به معنای میزان ثبات نتایج است و به ویژه در استخراج نتایج به معنای میزان ثبات نتایج ثبت شده برای فراتحلیل از میان کل نتایج ارایه شده است.

به طور کلی دو علت برای کاهش پایایی نتایج استخراج شده وجود دارد:

۱. خطاهای انسانی به خصوص در ارزیابی کیفیت مطالعات
۲. خطاهای مربوط به متن مورد مطالعه (به عنوان مثال تناقض بین نتایج درج شده در چکیده و بخش یافته های یک مقاله)

۳-۲. پایایی

۳-۲-۱. روش های افزایش پایایی اطلاعات استخراج شده

۱. ایجاد فرم های اولیه برای جمع آوری اطلاعات و استفاده آزمایشی از آنها قبل از شروع مطالعه اصلی
۲. آموزش کامل و دقیق افرادی که مسوول استخراج اطلاعات هستند
۳. تعیین میزان هم خوانی نتایج ثبت شده توسط افراد استخراج کننده اطلاعات به عنوان شاخصی از پایایی
۴. تعیین راهکارهای اجرایی برای وارد کردن افراد جدید برای استخراج اطلاعات
۵. ترغیب افراد استخراج کننده اطلاعات به شرکت فعال در بحث ها و تصمیم گیری های مربوط به ابزار گردآوری اطلاعات

۳-۳. چگونگی ارزیابی کیفیت مقالات

به طور کلی دو دسته از روش ها برای ارزیابی کیفیت مقالات (Critical appraisal) وجود دارد.

۱. تقسیم مقالات به سه گروه: کیفیت بالا (که در این مقالات تقریباً تمامی معیارها رعایت شده است)، کیفیت متوسط (حداقل یکی از معیارها تا حدودی رعایت نشده است)، کیفیت پایین (حداقل یکی از معیارها رعایت نشده است).

۲. تدوین مقیاس عددی بر اساس دستورالعمل های مختلف پیشنهادی (به عنوان مثال Moher (1995-6) برای ارزیابی کیفیت مطالعات بالینی و Bero (1999) برای مطالعات مشاهده ای)

۴. استخراج نتایج

شیوه جمع آوری اطلاعات در مطالعات مرور نظام مند و فراتحلیل عمدتاً از طریق استخراج اطلاعات نتایج مطالعات دیگران و ثبت در فرم های مربوط است.

در برخی موارد محقق ناچار است بعضی اطلاعات را از طریق تماس با محققین، نویسندگان مقالات و یا مراکز تحقیقاتی کسب و ثبت نماید.

اطلاعات استخراج شده ممکن است در فرم هایی به صورت کاغذی (معمولاً برای نمونه های محدود) یا الکترونیک انجام شود.

۴-۱. بخش های مختلف فرم گردآوری اطلاعات

یک فرم گردآوری اطلاعات شامل بخش های اصلی زیر است:

- ❖ مشخصات مربوط به فرد گردآورنده اطلاعات
- ❖ اطلاعات مربوط به مطالعه

✓ اطلاعات مربوط به کیفیت مطالعه (نوع مطالعه، حجم نمونه، نحوه تصادفی کردن و ...)

✓ اطلاعات مربوط به ویژگی های مطالعه (نوع مطالعه، مدت پیگیری بیماران، نوع مداخلات، گروه سنی و ...)

ضروری است پیش از به کارگیری یک فرم، آن را در یک مطالعه مقدماتی مورد ارزیابی دقیق قرار داد. به صورت تجربی حجم نمونه در این مطالعات ۵ تا ۱۰ درصد نمونه نهایی است.

۵. آماده سازی اطلاعات برای تحلیل

در مرحله آماده سازی اطلاعات، اطلاعات استخراج شده تا حد امکان یکسان شده و امکان ترکیب آنها با استفاده از شیوه های آماری فراتحلیل فراهم می گردد.

برای انجام فراتحلیل محقق باید شاخص یکسانی برای خلاصه کردن نتایج کلی مطالعات تولید نماید.

۵-۱. شاخص های مورد استفاده در فراتحلیل

پارامتر: عبارت است از شاخص های مربوط به توزیع یک متغیر در کل جامعه نظیر میانگین و واریانس

آماره: عبارت است از شاخص های برآورد شده از یک پارامتر جامعه به کمک یک نمونه

در مطالعات توصیفی عموماً شاخص هایی نظیر میانگین و انحراف معیار در مورد متغیرهای کمی و شاخص هایی نظیر فراوانی یا درصد در مورد متغیرهای کیفی گزارش می شود.

در مطالعات تحلیلی شاخص هایی که نشان دهنده معناداری آماری (نظیر، مقدار احتمال) یا شدت اثر مداخله یا مواجهه (نظیر، نسبت بختها و خطر نسبی) مورد نظر هستند به وسیله محققین گزارش می شوند.

معناداری آماری

معناداری آماری نشان می دهد که ارتباط مشاهده شده بین متغیرها و یا اختلاف بین گروه ها تنها با شانس و یا تصادف قابل توجیه است یا خیر.

این احتمال توسط مقدار احتمال (p -value) نشان داده می شود. کوچک بودن این مقدار احتمال نشان دهنده اثر کمتر شانس و تصادف است و بیان کننده این است که ارتباط یا اختلاف مشاهده شده در بین متغیرها ذاتی بوده و بر اساس شانس نیست.

شدت اثر

علاوه بر معناداری لازم است میزان اختلافها و یا شدت ارتباطات بین متغیرها به کمک شاخص هایی به دقت تبیین شوند. این شاخص ها به صورت کمی این اختلافها یا ارتباطات را توصیف می کنند.

بین معناداری آماری و شدت اثر به طور معمول ارتباط وجود دارد، به این معنا که با افزایش شدت اثر شاخص معناداری آماری (p-value) کاهش می یابد.

آزمون های معمول آماری نظیر تی، کای دو، تحلیل واریانس و غیره همگی معناداری ارتباطات و اختلاف ها را نشان می دهند. بنابراین در کنار آنها باید با گزارش شاخص های شدت اثر تفسیر نتایج را تکمیل نمود.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۱. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالتی

- ❑ **خطر نسبی (Relative Risk/Risk Ratio: RR):** این شاخص نشان می دهد که خطر بروز بیماری (یا نتیجه مورد مطالعه) در گروه مواجهه یافته با عامل خطر چند برابر خطر بروز در گروه مواجهه نیافته است.
- به عنوان مثال اگر خطر نسبی بین مصرف سیگار و سرطان معده ۲ باشد به این مفهوم است که در گروه سیگاری خطر بروز این بیماری دو برابر گروه غیر سیگاری است.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۱. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالتی

خطر نسبی (Relative Risk/Risk Ratio: RR):

کل	بیماری		عامل خطر
	دارد	ندارد	
A+B	B	A	ندارد
C+D	D	C	دارد
N=A+B+C+D	B+D	A+C	کل

$$RR = \frac{\text{Risk of disease in exposed group}}{\text{Risk of disease in nonexposed group}} = \frac{\frac{D}{D+C}}{\frac{B}{B+A}}$$

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۱. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالت

□ **تفاوت خطر (Risk Difference: RD):** این شاخص تفاوت بین خطر بروز بیماری را در گروهی که با عامل خطر مورد نظر مواجهه داشته با گروه غیرمواجهه نشان می دهد.

RD = Risk of disease in exposed group – Risk of disease in nonexposed group

$$= \frac{D}{D+C} - \frac{B}{B+A}$$

□ مثبت یا منفی بودن این شاخص نشان دهنده رابطه مستقیم یا معکوس بین بیماری و عامل خطر است. همچنین اگر دامنه اطمینان این شاخص عدد صفر را در برگیرد نشان می دهد که بین آنها رابطه آماری معناداری وجود ندارد.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۱. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالتی

□ **نسبت شانس (Odds Ratio: OR):** این شاخص نشان دهنده شانس وجود عامل خطر در گروه بیمار (مورد) نسبت به گروه غیربیمار (شاهد) است.

$$OR = \frac{\text{Odds of exposure in case group}}{\text{Odds of exposure in control group}} = \frac{\frac{D}{B}}{\frac{C}{A}} = \frac{AD}{BC}$$

□ بزرگتر از یک بودن این شاخص نشان دهنده عامل خطر بودن مواجهه و کوچکتر از یک بودن آن نشان دهنده نقش محافظتی مواجهه مورد نظر است.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۱. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالتی

□ **توجه:** اگر نوع مطالعه اجازه دهد (مطالعات مقطعی)، این دو شاخص را می توان از طریق فرمول های زیر به یکدیگر تبدیل نمود.

$$RR = \frac{OR}{1 - [BR.(1 - OR)]} \text{ or } OR = \frac{RR(1 - BR)}{1 - (BR.RR)}$$

BR = Baseline risk or Risk in nonexposed group

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۲. شاخص های مربوط به متغیرهای کمی

□ **ضریب همبستگی پیرسون:** شاخصی برای توصیف شدت و جهت همبستگی بین دو متغیر کمی است که مقدار آن بین ۱- و ۱ متغیر است.

$$r_{Pearson} = \frac{Cov(X, Y)}{S(X).S(Y)}$$

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۳. شاخص های مربوط به متغیرهای دو حالتی و کمی

□ **تفاوت میانگین ها در دو گروه:** هنگامی که فراتحلیل بر روی داده هایی انجام می شود که نشان دهنده تفاوت میانگین یک صفت کمی در دو گروه مستقل است، باید مقادیر میانگین و انحراف معیار متغیر در دو گروه را در اختیار داشته باشیم. چنانچه در مقالات انتخابی مقدار انحراف معیار متغیر در دو گروه به طور مستقیم گزارش نشده باشد، می توان با استفاده از فرمولهای زیر شاخص های گزارش شده را به انحراف معیار تبدیل نمود.

$$SD = Se.\sqrt{n} = \sqrt{n} \frac{(UL - LL)}{2(1.96)} = \frac{Q_3 - Q_1}{2(0.675)}$$

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۴. شاخص های مربوط به متغیرهای شمارشی

در برخی مطالعات تعداد موارد وقوع یک پيشامد در گروه های مورد بررسی مورد نظر است (به عنوان مثال: تعداد موارد تشنج در دو گروه درمانی). در این گونه مطالعات دیگر نمی توان از شاخص های خطر نسبی و نسبت شانس ها استفاده نمود.

□ **میزان (Rate):** بنا به تعریف میزان عبارت از تعداد حوادث مشاهده شده تقسیم بر شخص-زمان مورد بررسی است.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۴. شاخص های مربوط به متغیرهای شمارشی

□ **نسبت میزان (Rate Ratio) و تفاوت میزان ها (Rate Difference):** حاصل تقسیم میزان بروز یک پدیده در دو گروه، برابر با میزان نسبی و اختلاف آنها برابر با تفاوت میزان ها است. تفسیر این شاخص ها از بسیاری جهات شبیه خطر نسبی است.

□ به عنوان مثال اگر در گروه مداخله ۱۵ تشنج در ۱۰۰ نفر-ماه پیگیری و در گروه شاهد ۳۰ تشنج در ۱۰۰ نفر-ماه پیگیری گزارش شود، می توان نتیجه گرفت که نسبت میزان تشنج برابر با ۰.۵ خواهد بود.

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۴. شاخص های مربوط به متغیرهای شمارشی

□ خطای معیار مورد نیاز برای فراتحلیل میزان نسبی را می توان بر اساس این فرمول محاسبه نمود، که در آن A و B تعداد حوادث مشاهده شده در دو گروه مورد مطالعه را نشان می دهند.

$$Se(\log rate ratio) = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B}}$$

□ همچنین اگر X و Y به ترتیب نشان دهنده مدت زمان پیگیری نمونه ها در دو گروه باشند، از فرمول زیر می توان خطای معیار تفاوت میزان ها را محاسبه نمود.

$$Se(rate difference) = \sqrt{\frac{A}{X^2 + Y^2}}$$

۵-۲. شاخص های شدت اثر

۵-۲-۵. شاخص های مربوط به زمان تا وقوع یک پدیده

□ **نسبت مخاطره (Hazard Ratio: HR):** در برخی مطالعات (مطالعات بقا) هدف ثبت زمان سپری شده از لحظه ورود به مطالعه تا وقوع یک پیشامد مورد نظر است. در این مطالعات برای توصیف شدت اثر از شاخصی به نام نسبت مخاطره استفاده می شود. این شاخص نشان دهنده تفاوت میزان خطر بروز پیشامد در گروه های مورد مطالعه است.

□ محاسبه شاخص نسبت مخاطره از روی داده ها معمولاً پیچیده است اما می توان آن را از روش های تحلیل بقا نظیر روش رگرسیون کاکس (Cox Regression) یا آزمون لگاریتم رتبه (Log Rank test) به طور غیر مستقیم محاسبه نمود.

تذکر نهایی

□ ممکن است در برخی از مطالعات اولیه شاخص ها به صورت خام و در برخی دیگر با تعدیل بر روی متغیرهای مخدوش کننده گزارش شده باشند. بدیهی است ترکیب نتایج این دو دسته از مطالعات صحیح نیست. در کل توصیه بر این است که مطالعاتی در فراتحلیل وارد شوند که در آنها شاخص های مورد نظر با تعدیل متغیرهای مخدوش کننده گزارش شده باشند.

□ از آنجا که در مطالعات کارآزمایی بالینی معمولا انتساب افراد به گروه های آزمایشی با روش های رایج تصادفی سازی انجام می شود، بنابراین در این مطالعات اثر متغیرهای مخدوش کننده به طور خودکار در گروه ها تعدیل شده و در نتیجه این مطالعات انتخاب های مناسبی برای استفاده در فراتحلیل هستند.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۱. فراتحلیل در مطالعات توصیفی

مثال:

ترکیب شاخص های مربوط به شیوع دیابت در استان های مختلف کشور

اهداف:

۱. برآورد بهترین عدد از شاخص مورد نظر بعد از ترکیب نتایج مطالعات اولیه
۲. تعیین میزان سازگاری (Consistency) نتایج مطالعات اولیه
۳. تعیین عوامل احتمالی ایجاد کننده اختلاف بین نتایج مطالعات اولیه

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۲. فراتحلیل در مطالعات تحلیلی

مثال:

تاثیر مصرف آسپرین بر بیماری های قلبی عروقی

اهداف:

۱. تعیین جهت و میزان اثر
۲. ارزیابی معناداری اثر
۳. بررسی میزان همخوانی شدت اثر در مطالعات مختلف
۴. توجیه عدم همخوانی شدت اثر در مطالعات مختلف
۵. گردآوری مستندات کافی برای پذیرش اثر

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۳. مزایای فراتحلیل

۱. افزایش توان آماری
۲. افزایش دقت
۳. پاسخ به سؤالاتی که سایر مطالعات نمی توانند به آنها پاسخ دهند (به عنوان مثال در مطالعه شیوع دیابت در استان کشور، با انجام فراتحلیل می توان اثر منطقه جغرافیایی را بر شیوع این بیماری بررسی نمود)
۴. ارزیابی دقیق تر تفاوت های بین یافته های مطالعات

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۴. تحلیل های آماری

مراحل مورد نیاز برای انجام یک فراتحلیل

۱. محاسبه یک شاخص مشترک در تمامی مطالعات اولیه
۲. ترکیب شاخص های محاسبه شده در مطالعات اولیه (به عنوان مثال محاسبه میانگین موزون شاخص هایی نظیر نسبت خطر)
۳. بررسی میزان عدم تجانس نتایج مطالعات اولیه
۴. اصلاح روش های به کار برده شده بر اساس میزان عدم تجانس نتایج مطالعات اولیه به کمک روش های آماری
۵. ارایه نتایج به صورت روشن و صریح

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۵. مدل های اثر ثابت در برابر مدل های اثرات تصادفی

ممکن است با تکرار یک مطالعه در یک جمعیت خاص به نتایج متفاوتی دست یابیم. به طور کلی دو دیدگاه متفاوت برای توجیه این تفاوت ها وجود دارد:

دیدگاه اثر ثابت: در این دیدگاه فرض بر این است که تفاوت بین نتایج مطالعات صرفاً به دلیل خطاهای تصادفی ناشی از نمونه گیری های مختلف است.

دیدگاه اثرات تصادفی: در این دیدگاه فرض بر این است که تفاوت بین نتایج مطالعات ناشی از تصادفی بودن پارامتر مورد نظر در جامعه است. به عبارت دیگر طرفداران این نظریه بر این عقیده اند که پارامترهای مورد نظر خود از یک توزیع آماری با پارامترهای خاص تبعیت می کنند.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات ثابت برای ترکیب شاخص ها

روش وارون واریانس موزون (Inverse Variance Weighted Method):

معمول ترین روش برای ترکیب شاخص های حاصل از مطالعات اولیه محاسبه میانگین موزون شاخص ها است.

$$\text{weighted mean} = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}$$

مشهورترین انتخاب برای وزن دهی شاخص ها عبارت است از وارون واریانس
برآورد شده برای شاخص های مورد نظر در مطالعه. یعنی:

$$w_i = \frac{1}{v_i}$$

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات ثابت برای ترکیب شاخص ها

روش وولف (Woolf):

این روش برای محاسبه واریانس نسبت شانس ها استفاده می شود. در این روش برای ترکیب نسبت شانس های حاصل از مطالعات مختلف داریم:

$$\log OR = \frac{\sum (w_i \times \log OR_i)}{\sum w_i}$$

که در آن وزن هر مطالعه عبارت است از وارون واریانس آن مطالعه، یعنی:

$$w_i = \frac{1}{\log OR_i} = \frac{1}{\left(\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i} \right)}$$

مقادیر مورد استفاده در مخرج فرمول بالا را می توان از جدول دو در دو مربوط به ارتباط عامل خطر با پیامد مورد نظر استخراج نمود.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات ثابت برای ترکیب شاخص ها

روش منتل-هنزل (Mantel- Haenszel):

این روش همانند روش وولف برای فراتحلیل متغیرهای مستقل و وابسته دو حالته کاربرد دارد. از مزایای این روش می توان به کاربرد آن در جداول دو در دو با حجم نمونه اندک اشاره نمود. در این حالت برای ترکیب مقادیر نسبت شانس از فرمول زیر استفاده می شود.

$$OR = \frac{\sum \left(\frac{a_i d_i}{N_i} \right)}{\sum \left(\frac{b_i c_i}{N_i} \right)}$$

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i$$

که در آن:

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات ثابت برای ترکیب شاخص ها

روش پتو (Peto):

این روش همانند روش های قبل برای فراتحلیل متغیرهای مستقل و وابسته دو حالتی کاربرد دارد. این روش را نیز می توان برای مطالعاتی با حجم نمونه اندک در خانه های جدول به کار برد. در این حالت برای ترکیب مقادیر نسبت شانس از فرمول های زیر استفاده می شود.

$$\begin{aligned}\hat{\psi} &= \exp\left(\frac{O - E}{V}\right) \\ O &= a \\ E &= (a + b)(a + c) / n \\ V &= \frac{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}{n^2(n - 1)} \\ z_p &= \frac{O - E}{\sqrt{V}} \\ CI &= \exp\left(\frac{(O - E) \pm z_{\alpha/2}\sqrt{V}}{V}\right)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_{pool} &= \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k V_i}\right) \\ CI_{pool} &= \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \pm z_{\alpha/2}\sqrt{\sum_{i=1}^k V_i}}{\sum_{i=1}^k V_i}\right)\end{aligned}$$

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات تصادفی برای ترکیب شاخص ها

در حالت کلی در روش های مبتنی بر اثرات تصادفی نیز شاخص ترکیب شده نهایی را می توان از فرمولی مشابه حالت اثرات ثابت به صورت زیر محاسبه نمود.

$$y = \frac{\sum w_i^* y_i}{\sum w_i^*} \quad w_i^* = \frac{v_i}{v_i + t^2}$$

که در آن v_i نشان دهنده واریانس شاخص در مطالعات مختلف و t^2 نشان دهنده میزان ناهمگنی یا عدم تجانس برآوردهای به دست آمده در مطالعات مختلف است.

برای برآورد مقدار t^2 روش های مختلفی مبتنی بر مدل های اثرات تصادفی پیشنهاد شده است که به برخی از آنها در بخش های بعدی اشاره خواهد شد.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۶. روش های مبتنی بر اثرات تصادفی برای ترکیب شاخص ها

❑ روش در سیمونیان و لیرد (Der Simonian and Laird)

❑ روش متا - رگرسیون (Meta-Regression)

❖ روش گشتاوری (Moment based)

❖ روش حداکثر درستنمایی (Maximum Likelihood)

❖ روش درستنمایی محدود (Restricted Likelihood)

❖ روش بیزی (Bayesian)

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۷. مفهوم عدم تجانس (HETEROGENEITY)

هرگونه عدم یکنواختی در مطالعات اولیه وارد شده در فراتحلیل اصطلاحاً عدم تجانس خوانده می شود. عدم تجانس ممکن است به دلیل یکی از دو منشا زیر باشد:

- منشا بالینی (دلایلی نظیر تفاوت نمونه ها، درمان ها و یا تفاوت در اندازه گیری متغیر وابسته)
- منشا متدولوژیک (دلایلی نظیر نوع مطالعه و یا مداخله مورد بررسی)

بدیهی است بالا بودن میزان عدم تجانس مطالعات اولیه (چه به دلایل بالینی و چه متولوژیک) می تواند نتایج حاصل از فراتحلیل را به طور جدی زیر سوال ببرد.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۷. نحوه بررسی عدم تجانس

برای بررسی میزان عدم تجانس مطالعات اولیه می توان از یک آزمون کای دو با آماره زیر استفاده نمود.

$$Q = \sum w_i (y_i - \bar{y})^2, \quad df = K - 1$$

پس از محاسبه شاخص مقدار احتمال برای آماره فوق، در صورتی که این مقدار کمتر از ۰/۱ باشد (به دلیل کم بودن حجم نمونه در غالب مطالعات فراتحلیل احتمال رد شدن فرض تجانس در سطح ۰/۰۵ اندک است)، فرض صفر رد شده و نتیجه می گیریم که مطالعات اولیه عدم تجانس معناداری داشته اند.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۷. نحوه بررسی عدم تجانس

یک شاخص مفید دیگر برای سنجش عدم تجانس در سال ۲۰۰۳ توسط هیگینز (Higgins) معرفی شده است:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100$$

این شاخص نشان می دهد که چند درصد از تفاوت های مشاهده شده بین شاخص های مطالعات اولیه به دلیل عدم تجانس مطالعات است تا به دلیل اثر نمونه گیری مکرر. میزان شاخص بالای ۵۰ درصد مبین وجود عدم تجانس قابل ملاحظه در بین مطالعات است.

۶. مفاهیم اولیه فراتحلیل

۶-۸. شیوه برخورد با عدم تجانس

۱. عدم توجه به وجود عدم تجانس و انجام فراتحلیل
۲. صرف نظر کردن از فراتحلیل
۳. بررسی مجدد مطالعات اولیه برای کسب اطمینان از صحت نتایج
۴. بررسی ریشه ایجاد کننده عدم تجانس از طریق انجام تحلیل در زیر گروه ها
۵. انجام فراتحلیل با روش های مبتنی بر اثرات تصادفی (متا - رگرسیون)
۶. تغییر شاخص
۷. حذف برخی از مطالعاتی که عدم تجانس بیشتری با سایرین دارند

۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

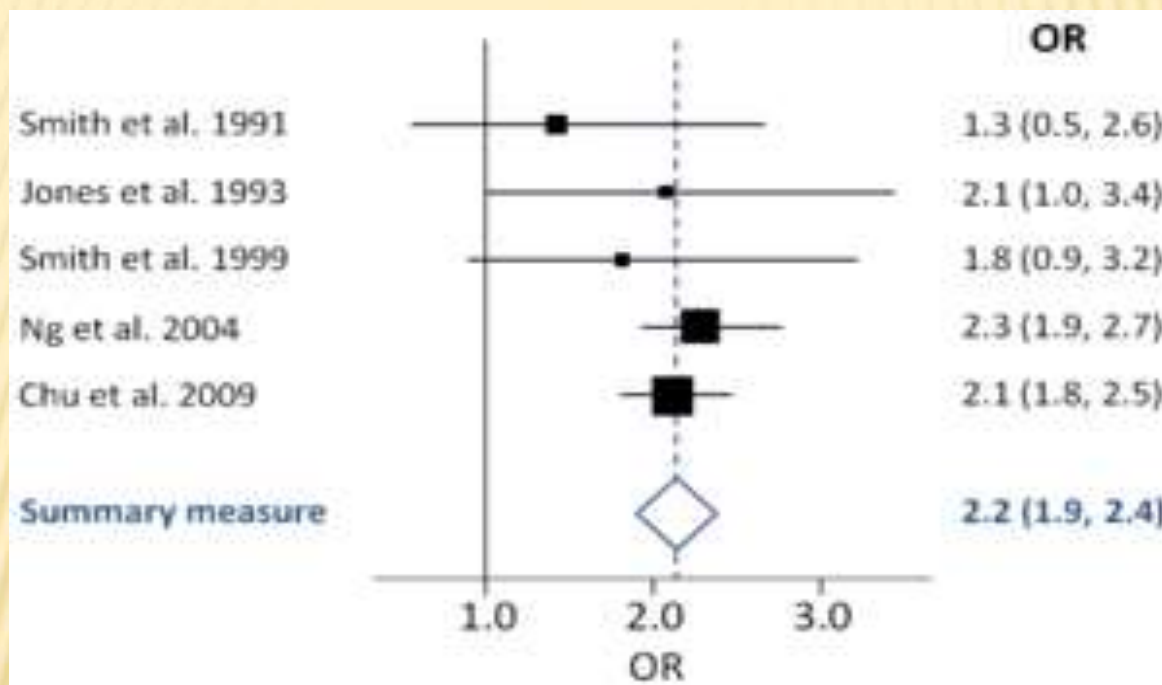
۷-۱. نمودار انباشت (FOREST PLOT)

این نمودار رایج ترین نوع نمودار در فراتحلیل است که در آن شاخص های حاصل از تک تک مطالعات به همراه برآیند کلی آنها به نمایش گذاشته می شود. محور عمودی این نمودار نشان دهنده نام مطالعه (می توان مطالعات را بر حسب سال انتشار یا حجم نمونه مرتب نمود) و محور افقی نمایانگر میزان شاخص مورد بررسی است. برای هر مطالعه یک نقطه مربع شکل که اندازه آن متناسب با وزن آن مطالعه است رسم شده و در کنار این مربع خطی افقی فاصله اطمینان ۹۵٪ شاخص مورد نظر را نشان می دهد.

گاهی دو خط عمودی نیز رسم می شوند. خط اول که منطبق بر محور عمودی یک لوزی است، برآیند شاخص حاصل از فراتحلیل است. خط عمودی دوم که معمولاً بر روی یک عدد رسم می شود نشان دهنده مقدار فرض صفر است (برای شاخص نسبت شانس و ضریب خطر برابر با یک، برای تفاضل خطرات برابر با صفر در نظر گرفته می شود).

۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

۷-۱. نمونه ای از نمودار انباشت



۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

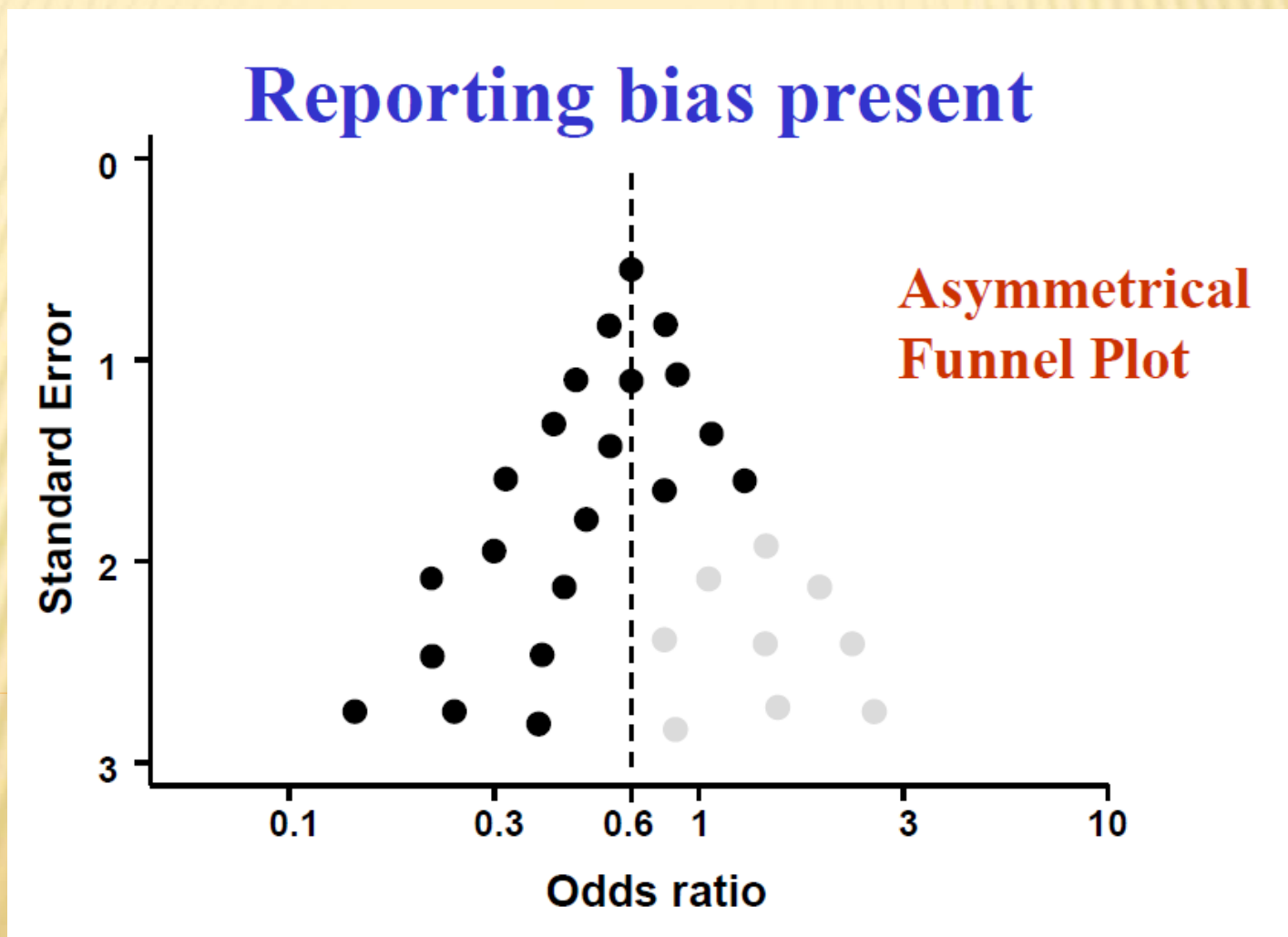
۷-۲. نمودار قیفی (FUNNEL PLOT)

این نمودار برای بررسی میزان تجانس مطالعات و همچنین بررسی شانس بروز سوگیری در انتشار نتایج کاربرد دارد. برای رسم آن محور عمودی نشان دهنده شاخص برآورد شده در مطالعه و محور افقی خطای معیار شاخص را نشان می دهد. یک خط افقی نشان دهنده مقدار برآوردی شاخص در جامعه (حاصل از فراتحلیل) رسم شده و دو خط مورب قیفی شکل نیز حدود اطمینان ۹۵٪ مربوط به این شاخص ها را نشان می دهد. نقطه مربوط به هر مطالعه مشخص شده و به سادگی می توان نتیجه گرفت که در مطالعات با حجم نمونه بالاتر میزان خطای معیار پایین تری برای شاخص حاصل شده و در نتیجه این مطالعات در قسمت چپ نمودار متراکم می شوند. بر عکس مطالعات با حجم نمونه پایین تمایل به خطای معیار بالاتر برای شاخص ها داشته و در سمت راست نمودار قرار می گیرند.

اگر به نتایج مطالعات به چاپ نرسیده دسترسی داشته باشیم، می توان این مطالعات را با شکل متفاوت از مطالعات به چاپ رسیده مشخص نمود و به این ترتیب شکل سوگیری در انتشار نتایج را به طور شهودی نشان داد.

۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

۷-۲. نمونه ای از نمودار کیفی



۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

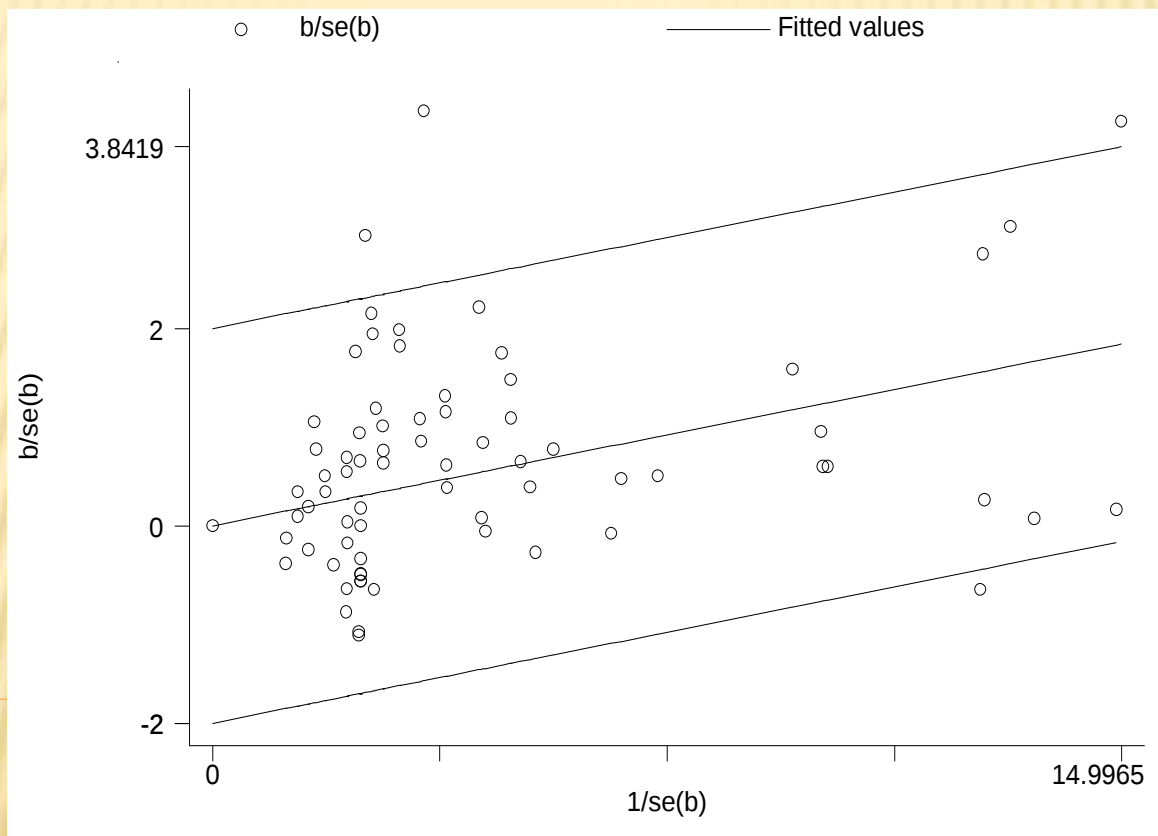
۷-۳. نمودار گالبریث (GALBRAITH PLOT)

این نمودار روش ساده برای تبیین عدم تجانس است. در این نمودار محور عمودی مقدار شاخص استاندارد شده (Z-Score) و محور افقی مقدار وزن هر مطالعه را نشان می دهد. مطابق معمول این نمودارها در صورتی که شاخص مورد نظر از جنس نسبت باشد (مثلا نسبت شانس، نسبت خطر و ...)، ابتدا از آن لگاریتم گرفته و سپس استاندارد می شود.

در مرحله بعد خط رگرسیونی رسم می شود که محور عمودی را در نقطه صفر قطع کرده و شیب آن برابر مقدار پارامتر برآورد شده در مدل با اثرات ثابت است. سپس از نقاط ۲ و ۲- بر روی محور عمودی دو خط موازی با این خط رگرسیون رسم می شود (بازه اطمینان ۹۵٪). در صورت وجود تجانس انتظار می رود که تمامی نقاط در این بازه قرار گیرند.

۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

۷-۳. نمونه ای از نمودار گالبریت



۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

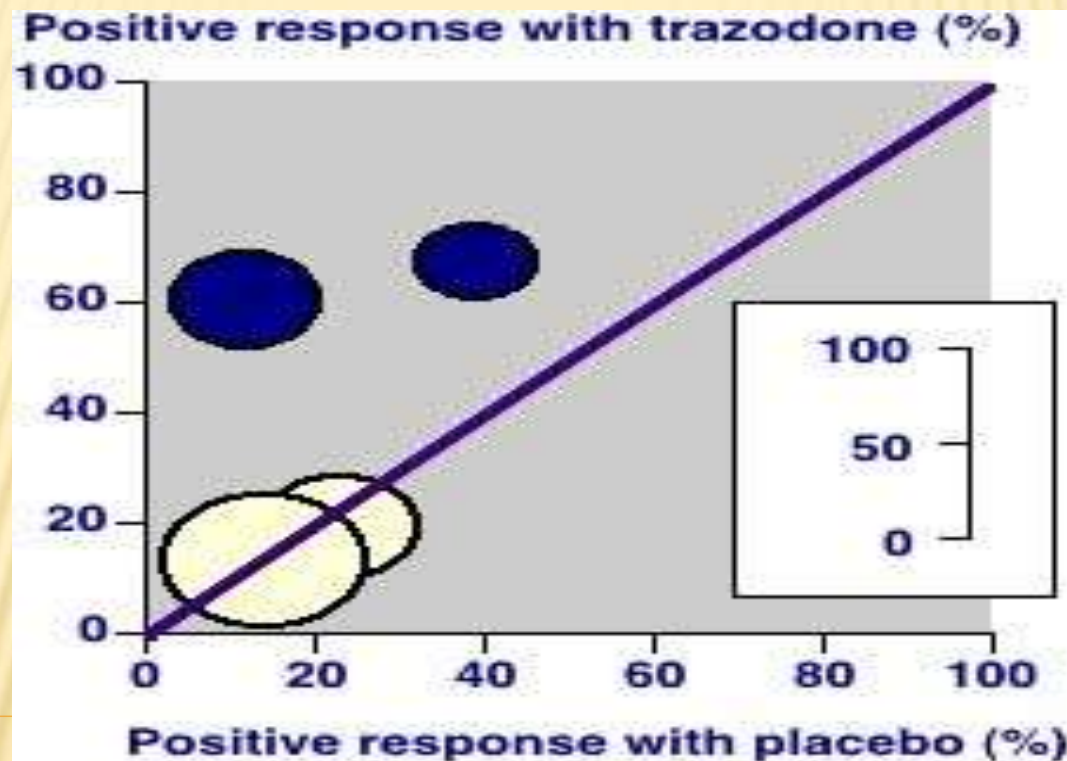
۷-۴. نمودار لابه (L'ABBE PLOT)

این نمودار فقط زمانی کاربرد دارد که متغیر وابسته اندازه گیری شده در گروه های مورد مطالعه از نوع دو حالت باشند. سپس شاخص مورد نظر در دو گروه مورد مطالعه مشخص شده و هر گروه در یکی از محورهای مختصات قرار می گیرد. نقطه مربوط به هر مطالعه به صورت یک مربع یا دایره که اندازه آن به وزن آن مطالعه بستگی دارد رسم می شود. همچنین در این شکل معمولاً خط متناظر با فرض صفر (عدم اختلاف میزان وقوع پیامد در دو گروه) نیز رسم می شود.

این نمودار نیز همانند نمودار کیفی می تواند احتمال بروز سوگیری در انتشار نتایج را نشان دهد. به این معنا که اگر نقاط متناظر با مطالعات کوچکتر بیش از نتایج مربوط به مطالعات بزرگتر در یک طرف خط متمرکز باشند، احتمال سوگیری در انتشار مطرح می شود.

۷. نمودارها و آزمون های فراتحلیل

۷-۴. نمونه ای از نمودار لابه



توضیحات بیشتر در مورد روش ها و نمودارهای گفته شده و همچنین نرم افزارهای مناسب برای انجام فراتحلیل را می توان در لینک های زیر یافت:

[HTTP://WWW.STATSDIRECT.COM/HELP/STATSDIRECT.HTM](http://www.statsdirect.com/help/statsdirect.htm)

<http://pma.cochrane.org/>

<http://en.citizendium.org/wiki/Meta-analysis>

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۱. فراتحلیل تجمعی (CUMULATIVE META-ANALYSIS)

✓ در فراتحلیل معمولی سعی می شود اطلاعات با یکدیگر و در یک مرحله ترکیب شود و برآیند آنها تعیین گردد. در این نوع از فراتحلیل، ترتیب مطالعات اهمیتی ندارد و ترکیب نهایی آنها به هر ترتیبی یکسان خواهد بود.

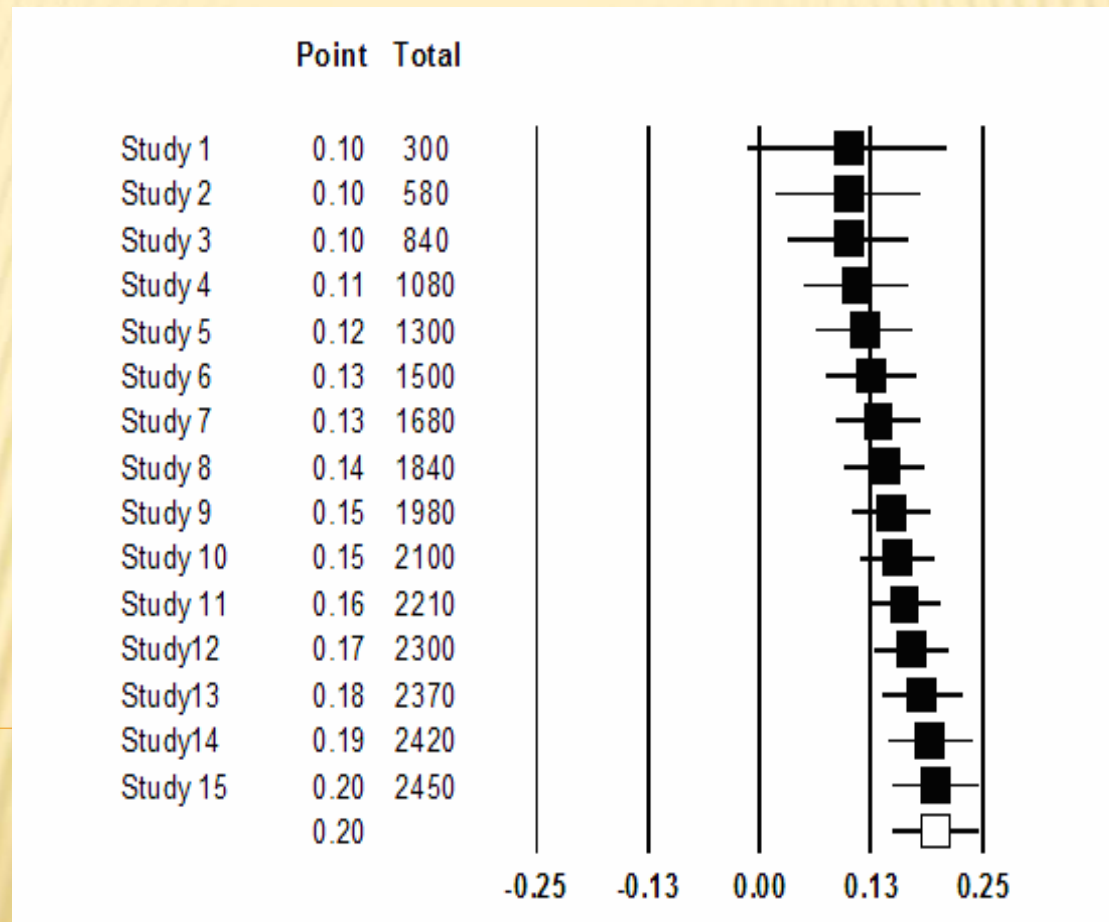
✓ در فراتحلیل تجمعی ترتیب مطالعات بسیار مهم بوده و معمولاً سال چاپ، به عنوان عامل اصلی مرتب کردن اطلاعات در نظر گرفته می شود. اصولاً اطلاعات منابع قدیمی تر به عنوان پایه در نظر گرفته شده و سپس سایر اطلاعات بعدی به آن افزوده می شوند.

✓ باید توجه داشت که در مراحل اول، اضافه شدن یک مطالعه ممکن است برآورد نقطه ای را به صورت قابل ملاحظه ای جابجا کند (وزن مطالعه جدید در مقابل مطالعات محدود قبلی قابل توجه است. ولی در مراحل آخر، برآورد نقطه ای به دست آمده، حاصل ترکیب اطلاعات تعداد بیشتری مطالعه است و افزوده شدن مطالعات جدید، کمتر می تواند برآورد نقطه ای را جابجا کند.

✓ هنگامی که بخواهیم بدانیم از چه زمانی مستندات کافی برای رد یا قبول (مثلاً روش درمانی) وجود داشته است، از فراتحلیل تجمعی استفاده می شود.

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۱. نمودار آنالیز تجمعی



۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۲. فراتحلیل مقادیر احتمال (P-META-ANALYSIS OF P-VALUES)

✓ روش فیشر:

$$U = -2 \sum_{i=1}^k \ln(p_i)$$

- ❖ این آماره از توزیع کای دو با درجه آزادی $2k$ پیروی می کند که در آن k تعداد مطالعات اولیه را نشان می دهد.
- ❖ مقادیر احتمال وارد شده در این فرمول همه باید از نوع یک طرفه باشند. در صورتی که در یک مطالعه مقدار احتمال به صورت دو طرفه گزارش شده باشد، باید ابتدا آن را بر دو تقسیم نمود.
- ❖ برخی بر این عقیده اند که در صورتی که تعداد مطالعات زیاد باشد، روش فیشر نتیجه نهایی را بیش از حد معنادار نشان می دهد.

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۲. فراتحلیل مقادیر احتمال (META-ANALYSIS OF P-VALUES)

✓ **روش ادگینگتون (Edgington):** در این روش مقادیر احتمال حاصل از مطالعات اولیه را می توان از فرمول زیر با یکدیگر ترکیب نموده و به یک مقدار احتمال ترکیب شده رسید.

$$p = \frac{(\sum_{i=1}^k p_i)^k}{k!}$$

□ در صورتی که تعداد مطالعات اولیه زیاد باشند (بیش از چهار مطالعه)، ممکن است مقدار احتمال فوق بیش از یک به دست آید. در این صورت از فرمول اصلاح شده زیر برای ترکیب مقادیر احتمال استفاده می شود.

$$p = \frac{\sum_{i=1}^k p_i}{k}, \quad U = \sqrt{12}(0.5 - p)$$

□ آماره U از توزیع نرمال استاندارد پیروی کرده و در نتیجه مقدار احتمال نهایی را می توان به کمک این توزیع محاسبه نمود.

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۳. روش داده های فردی (INDIVIDUAL PATIENT DATA: IPD)

در برخی موارد امکان دسترسی به بانک های اطلاعاتی تمامی مطالعات اولیه وجود دارد و ما قادریم اطلاعات فردی تک تک این مطالعات را در یک بانک جدید جمع کنیم. به کمک این روش می توان نوعی تحلیل مجدد بر روی تمامی داده های خام انجام داد.

❖ **مزایای** این روش عبارتند از:

- می توان فرضیه هایی را که قبلا بررسی نشده اند را نیز آزمود.
- می توان خطاهای مخدوش کننده را به دقت و در یک مطالعه یکسان در تمامی مطالعات بررسی و برطرف نمود.
- با دقت بیشتری می توان مقادیر نامعلوم برای برخی از نمونه ها را مدیریت نمود.
- توان نهایی آزمون آماری بالاتر خواهد بود.
- بزرگترین مشکل این روش، دستیابی به داده های مطالعات اولیه است.
- به این نکته نیز باید توجه نمود که هر مطالعه ای را نیز نمی توان وارد این روش نمود. همچنین روش هایی برای تحلیل های آماری مناسب خواهند بود که ارتباط درون گروهی ICC را به عنوان یک عامل تعدیل کننده واریانس به کار می برند.

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۴. تاثیر کیفیت مطالعات در فراتحلیل

□ به طور معمول وزن کلی داده شده به هر مطالعه در فراتحلیل برابر با معکوس انحراف معیار برآورد حاصل از مطالعه است. از آنجایی که انحراف معیار برآورد به شدت به حجم نمونه وابسته است، بنابراین انتظار بر این است که با افزایش حجم نمونه مطالعه وزن بیشتری در فراتحلیل داشته باشد.

□ برخی بر این عقیده اند که وزن مطالعات را بر اساس شاخص های بیشتری باید محاسبه و تعدیل نمود. از جمله این شاخص ها می توان به موارد زیر اشاره نمود:

❖ اعتبار سازمان یا دانشگاه مجری پژوهش

❖ برجسته بودن تیم تحقیق

❖ اعتبار مجله ای که تحقیق در آن به چاپ رسیده است

❖ حضور افراد با تخصصهای مرتبط و مشاوران آمار و اپیدمیولوژی در تیم تحقیق

□ سایت کوکران حاوی فرمول هایی برای تعدیل وزن مطالعات بر حسب شاخص های فوق است.

۸. مباحث ویژه در فراتحلیل

۸-۴. تاثیر کیفیت مطالعات در فراتحلیل

در برخورد با مطالعات با نمره کیفیت متفاوت در یک فراتحلیل راهکارهای زیر موجود است.

- حذف مطالعات با نمره کیفیت بسیار پایین
- وارد کردن نمره کیفیت مطالعات به عنوان یک متغیر مستقل در متا-رگرسیون
- تقسیم مطالعات به چند زیر گروه بر حسب نمره کیفیت و انجام فراتحلیل در هر یک از زیر گروه ها (در صورت بزرگ بودن حجم نمونه)
- تعدیل وزن مطالعات بر حسب نمره کیفیت با توجه به فرمول زیر:

$$w = \frac{\text{Quality score}}{SE(\text{estimate})}$$

× خسته نباشید

×

با تشکر ویژه از :

دکتر فرید زایری و دکتر مسعود صالحی

×